Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. H.A. Kühn

ELEKTROLYT- UND HARNSTOFFBILANZEN UNTER BETA-REZEPTOREN-STIMULATION UND BETA-REZEPTOREN-HEMMUNG. - LANGZEITUNTERSUCHUNGEN AN RATTEN. -

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Imke Husemann
aus Poghausen

Würzburg, den 30.05.1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0049

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. H.A. Kühn

ELEKTROLYT- UND HARNSTOFFBILANZEN UNTER BETA-REZEPTOREN-STIMULATION UND BETA-REZEPTOREN-HEMMUNG. - LANGZEITUNTERSUCHUNGEN AN RATTEN. -

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Imke Husemann
aus Poghausen

Würzburg, den 30.05.1980

Referent:	Prof. Dr.med. A. Heidland
Korreferent:	Prof. Dr.med. H.A. Kühn
Dekan:	Prof. Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 9.12.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	3
2.1.	Versuchstiere	3
2.2.	Tierhaltung	3
2.3.	Ernährung	3
2.4.	Behandlung	3
2.5.	Chemische Analysen	5
2.6.	Versuchsauswertung	5
3.	ERGEBNISSE	6
3.1.	Meßdaten unter Kontrollbedingungen	6
3.2.	Wirkungen der Medikamente nach 24 STUNDEN	6
3.2.1.	Pindolol	6
3.2.2.	Isoproterenol	6
3.2.3.	Simultan	7
3.3.	Wirkungen der Medikamente im Langzeitversuch über 14 Tage	7
3.3.1.	Pindolol	7
3.3.2.	Isoproterenol	8
3.3.3.	Simultan	9
3.3.4.	Histologische Untersuchungen	10
4.	DISKUSSION	26
4.1.1.	Pindololwirkung auf den Wasser- und Elektrolythaushalt	26
4.1.2.	Die Wirkung von Isoproterenol auf den Wasser- und Elektrolythaushalt	28
4.1.3.	Die Wirkung der Kombination beider Pharmaka auf den Wasser- und Elektrolythaushalt	29

Seite

4.2. Die Beeinflussung der Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin und der Harnstoff-N-Konzentration im Serum durch Pindolol und Isoproterenol 30

4.3. Myokardnekrosen durch Isoproterenol und deren Verhinderung durch Pindolol 31

5. ZUSAMMENFASSUNG 33

6. LITERATURVERZEICHNIS 35

1. EINLEITUNG

Beta-Rezeptoren-Blocker finden in der Therapie verschiedener Herzrhythmusstörungen, bei arteriellem Hochdruck und Stenocardien zunehmende Anwendung. Zu unterscheiden ist zwischen β_1- und β_2-Rezeptoren. β_1-Rezeptoren stimulieren das Herz, hemmen die Darmmuskulatur und steigern die Lipolyse. β_2-Rezeptoren hemmen die glatte Muskulatur der Bronchien, der Gefäße und des Uterus; sie steigern die Glykogenolyse. Neuerdings wurden Medikamente entwickelt, die selektiv auf die β_1-Rezeptoren wirken sollen.

Die von uns verwendete Substanz Pindolol (Visken^R) wirkt sowohl auf die β_1- als auch auf die β_2-Rezeptoren. Werden die Kontraindikationen beachtet, ist die Verträglichkeit der Beta-Bezeptoren-Hemmer im allgemeinen gut. Über den Einfluß der ß-Rezeptoren-Hemmer auf den Elektrolytstoffwechsel liegen jedoch u.W. bislang noch keine eingehenden Untersuchungen vor; obwohl im Akutversuch beim Hund und bei der Ratte eine geringe Abnahme der Nierendurchblutung und Elektrolytausscheidung festgestellt wurden. Andererseits wurden bei experimentellem akuten Nierenversagen günstige Resultate mit ß-Rezeptoren-Hemmern erzielt, wobei bislang unklar ist, ob es sich hierbei um antikatabole Effekte oder um eine günstige Beeinflussung der Nierenfunktion handelt.

Mit den nachstehenden Untersuchungen an Ratten unter streng standardisierten Stoffwechselbedingungen sollte zu folgenden Problemen Stellung genommen werden:

1. Einfluß einer fortgesetzten Beta-Rezeptoren-Hemmung mit Pindolol (Visken^R) auf die Bilanzen der monovalenten (Na,K) und bivalenten (Ca, Mg) Kationen und auf die Harnstoff-N-Ausscheidung.
2. Einfluß einer fortgesetzten Beta-Rezeptoren-Stimulation mit Isoproterenol (Aludrin^R) auf die gleichen Parameter und
3. der Einfluß einer kombinierten Verabfolgung eines Beta-Rezeptoren-Stimulators und -Hemmers auf die oben genannten Parameter.

Die Stoffwechseluntersuchungen wurden ergänzt durch morphologi-

sche Untersuchungen von Herz und Nieren, die dankenswerterweise Herr Dozent Dr. Romen, Pathologisches Institut der Universität Würzburg, vorgenommen hat.

2. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

2.1. Versuchstiere

Es wurden 2 Versuchsreihen durchgeführt mit je 16 bzw. 24 männlichen Wistar-Ratten vom WU-Stamm (Ivanovas, Kissleg/Allgäu). Das Ausgangsgewicht betrug bei der ersten Versuchsreihe 180 - 210 g, bei der zweiten 200 - 220 g.

2.2. Tierhaltung

Die Tiere waren einzeln in Stoffwechselkäfigen (Acme Research Products, Cincinnati/Ohio) untergebracht und wurden nach der Methode von Möhring & Möhring (32) ernährt und behandelt. Die Käfige erlauben die getrennte Sammlung von Urin und Kot und schließen praktisch jede Kontamination mit Nahrungsmitteln aus, da diese in einer Vorkammer eingenommen werden.

Die Käfige befanden sich in einem klimatisierten Raum mit einer konstanten Temperatur von 23 $\pm$ 1°C. Die Luftfeuchtigkeit betrug 55 $\pm$ 5 %. Der Raum wurde automatisch von 6 - 18 Uhr beleuchtet.

2.3. Ernährung

Die Nahrung wurde entsprechend den Angaben von Möhring & Möhring (32) zusammengestellt und zubereitet. Ihre Zusammensetzung und der Gehalt der untersuchten Elektrolyte sind in Tabelle 1 aufgeführt. Von dieser Trockensubstanz erhielt jedes Tier täglich 12 g vermischt mit 6 g demineralisiertem Wasser. Zu Trinken wurde demineralisiertes Wasser ad libitum angeboten und die getrunkene Menge gemessen.

2.4. Behandlung

Zunächst wurden die Ratten 8 Tage lang an die Versuchsbedingungen adaptiert.

Während der ersten Versuchsreihe erhielten 8 Ratten 14 Tage lang alle 24 h 10 mg/kg Pindolol p.o. Weitere 8 Ratten dienten als Kontrolltiere. Urin und Kot wurden alle 24 h gewonnen.

Tab. 1: Stoffwechseldiät

Casein	200,000 g
Mazola Öl	70,000 g
Salzmischung[1)]	46,212 g
Vitaminmischung[2)]	20,000 g
Methionin	5,000 g
Kleie	100,000 g
Dextrose ad 1000	558,788 g
	1000,000 g

[1)] Salzmischung

NaCl	13,407 g	$Ca_5(PO_4)_3OH$	6,480 g
K_2HPO_4	8,456 g	$FePO_4$	0,523 g
$MgSO_4 \times 7\ H_2O$	8,245 g	$CuSO_4 \times 5\ H_2O$	0,030 g
$CaCO_3$	9,063 g	$MnSO_4$	0,008 g

[2)] Vitaminmischung 1000 g

Vit. A 2,0 g; Vit. C 45,0 g; Vit. D 0,01 g; Vit. E 5,0 g; Vit. B_2 1,0 g; Vit. B_6 x HCl 1,39 g; Vit. B_{12} 0,00135 g; Inosit 5,0 g; Cholinchlorid 75,0 g; Menadion 2,25 g; Paraminobenzoesäure 5,0 g; Nicotinsäure 4,5 g; Calciumpantothenat 3,0 g; Biotin 0,02 g; Folsäure 0,09 g; Dextrose ad 1000,0 g.

Gehalt der Kleie

Na 4,67 $\pm$ 0,5 µVal/g; K 329,0 $\pm$ 1,4 µVal/g; Mg 231,0 $\pm$ 0,9 µVal/g; Ca 49,0 $\pm$ 8,2 µVal/g.

Gesamtgehalt pro Gramm Diät

Na 230 µVal/g; K 130 µVal/g; Mg 90 µVal/g; Ca 334 µVal/g.

Während der zweiten Versuchsreihe erhielt eine Gruppe von 8 Ratten 14 Tage lang alle 12 h 2,5 mg/kg Isoproterenol s.c. (also 5 mg/kg/24 h). Eine zweite Gruppe von 8 Ratten erhielt 14 Tage lang alle 12 h Pindolol (5 mg/kg p.o.) und Isoproterenol (2,5 mg/kg s.c.) simultan. Wiederum dienten weitere 8 Ratten als Kontrolltiere. Urin und Kot wurden alle 12 h gewonnen.

2.5. Chemische Analysen

Die Zufuhr der untersuchten Elektrolyte wurde durch die Nahrungsmenge bestimmt, die täglich gemessen wurde und deren chemische Zusammensetzung bekannt war (Tab. 1). Wie schon erwähnt, wurden Urin und Kot bei der ersten Versuchsreihe im 24-Stunden-Intervall, bei der zweiten im 12-Stunden-Intervall gewonnen.

Der Kot wurde getrocknet und pro Portion mit 4 ml konzentrierter Salpetersäure aufgeschlossen. Anschließend wurde er, ebenso wie der Urin, mit demineralisiertem Wasser auf ein definiertes Volumen verdünnt.

Natrium und Kalium wurden mittels Flammenphotometer (Eppendorf) bestimmt. Der besonderen Zusammensetzung der Lösungen wurde durch entsprechende Eichlösungen Rechnung getragen. Die Calcium und Magnesiumbestimmung erfolgte mittels Atomabsorptionsspektrometer (Beckman), wobei zur Verdünnung der Ausgangslösung Strontiumchlorid verwendet wurde.

Die Harnstoff-N-Bestimmung wurde mit dem Auto-Analyzer (Technicon) durchgeführt.

Sämtliche 4 Elektrolyte und der Harnstoff-N wurden am ersten und am letzten Versuchstag auch im Serum bestimmt.

2.6. Versuchsauswertung

Um Änderungen, die nicht durch die Pharmakagabe hervorgerufen waren, zu eliminieren, wurden die Ergebnisse der Versuchstiere mit denen der am gleichen Tag untersuchten Kontrolltiere in Beziehung gesetzt und statistisch nach dem Students-t-Test ausgewertet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Meßdaten unter Kontrollbedingungen

Während der 14-tägigen Versuchsdauer stieg das Körpergewicht der Tiere ständig an, im Mittel um 1 - 2 g pro Tag. Die Futtermenge betrug täglich 12 g, die fast immer aufgenommen wurden; evtl. Futterreste wurden gewogen. Da die Elektrolytzusammensetzung des Futters bekannt war, konnte die tägliche Elektrolytzufuhr entsprechend berechnet werden. Trinkmenge und Urinausscheidung sind aus den Tab. 5 und 4 zu ersehen. Die Elektrolytausscheidungen sind in Tab. 2 aufgeführt (aus Platzgründen wurden hier nur die Kontrollwerte der 1. Versuchsreihe veröffentlicht). Harnstoff-N war nur im Urin, nicht jedoch im Kot nachzuweisen (s. Tab. 3).

3.2. Wirkungen der Medikamente nach 24 h

3.2.1. Pindolol. 24 h nach oraler Gabe von Pindolol (10 mg/kg) retinierten die Tiere Natrium ($p < 0{,}0005$) und Kalium ($p < 0{,}0025$). Magnesium wurde in geringem Maße verloren, während die Calciumbilanz wegen der großen Streubreite keine Aussage erlaubt (s. Abb. 1).

Die Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin war am 1. Tag geringgradig vermindert (s. Abb. 2, Tab. 3).

Die Urinausscheidung war vermindert (Abb. 3, Tab. 4), die Trinkmenge leicht erhöht (Abb. 4, Tab. 5).

Der Urin-pH war $6{,}19 \pm 0{,}65$ und zeigte gegenüber den Kontrolltieren keine signifikante Änderung.

Das Körpergewicht stieg nach Pindolol am ersten Tag durchschnittlich um 8 g, während die Kontrolltiere um 3 g zunahmen. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

3.2.2. Isoproterenol. 24 h nach subcutaner Gabe von Isoproterenol (5 mg/kg) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Na-, K-, Ca-, Mg-Bilanzen, der Harnstoff-N-Ausscheidung und der Flüssigkeitsbilanz. Der pH-Wert des

Urins war signifikant ($p < 0,025$) ins Alkalische verschoben mit einem Mittelwert von $6,3 \pm 0,44$.

3.2.3. Bei simultaner Gabe beider Pharmaka in den oben angegebenen Dosierungen retinierten die Versuchstiere nach 24 h Natrium ($p < 0,0005$) und Kalium ($p < 0,0005$) (s. Abb. 1).

Die Magnesiumausscheidung war im Urin signifikant erhöht, im Kot insignifikant erniedrigt. Die Magnesiumbilanz war insignifikant verändert (Abb. 1).

Die Calciumbilanz zeigte keine signifikante Veränderung (Abb. 1.).

Harnstoff-N wurde nach 24 h signifikant vermindert ausgeschieden (Abb. 2, Tab. 3).

Die Urinausscheidung war vermindert (Abb. 3, Tab. 4) und die Wasseraufnahme vermehrt (Abb. 4, Tab. 5); beide Veränderungen waren jedoch nicht signifikant.

Der pH-Wert des Urins war mit einem Mittelwert von $6,3 \pm 0,42$ signifikant ($p < 0,025$) ins Alkalische verschoben.

3.3. Wirkungen der Medikamente im Langzeitversuch über 14 Tage

3.3.1. Pindolol. Der verstärkte Natriumretention am 1. Versuchstag steht am 2. Tag ein Natriumverlust gegenüber. Im weiteren Verlauf nähern sich die Werte zunehmend denen der Kontrolltiere (siehe Abb. 5).

Die Kaliumbilanz zeigt nach der oben beschriebenen Retention am 1. Tag im weiteren Verlauf keine signifikanten Veränderungen.

Die Magnesiumbilanz zeigte außer eines geringen Verlustes am 1. Tag keine Veränderungen.

Die Calciumbilanz wurde durch Pindolol auch im Langzeitversuch nicht beeinflußt.

Die Serumelektrolyte waren bei Versuchsende nicht verändert.

Die Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin war unter der Pindololgabe in den ersten 7 Tagen signifikant vermindert, die Differenz zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe wurde dann geringer, bis schließlich vom 11. Tag an die Harnstoff-N-Ausscheidung nicht signifikant erhöht war (s. Abb. 2, Tab. 3). Im Serum war bei Versuchsende der Harnstoff-N-Gehalt signifikant erniedrigt und zwar auf 15,69 $\pm$ 2,187 mg% gegenüber 18,3 $\pm$ 1,85 mg% ($p < 0,0125$) bei der Kontrollgruppe (s. Abb. 2b).

Die Urinausscheidung war bis zum 4. Tag vermindert, am 5. Tag mit der Kontrollgruppe etwa gleich und dann ab dem 6. Tag erhöht (s. Abb. 3, Tab. 4). Im gleichen Sinne verhielt sich die Trinkmenge (s. Abb. 4, Tab. 5).

3.3.2. Isoproterenol. Die Natrium-Bilanzen und Serum-Werte änderten sich während der Versuchsdauer unter Isoproterenol-Gabe nur uncharakteristisch.

Die Kalium-Bilanzen und Serum-Werte ließen ebenfalls keinen eindeutigen Medikamenten-Einfluß erkennen.

Die Magnesiumausscheidung im Urin war ab 3. Tag erhöht, die Ausscheidung im Kot dagegen vermindert. Die Bilanzen waren nicht verändert. Der zu Versuchsbeginn gegenüber den beiden anderen Gruppen niedrigere Serum-Magnesium-Gehalt war bei Beendigung der Versuchsreihe erhöht.

Die Calcium-Bilanzen und Serum-Werte zeigten keine charakteristischen Veränderungen.

Harnstoff-N wurde bis zum 11. Tag in nicht signifikantem Maße vermindert ausgeschieden, ab 12. Tag signifikant vermehrt (s. Abb. 2, Tab. 3). Am Ende der Versuchsperiode ist der Serumspiegel des Harnstoff-N deutlich erhöht: 23,437 $\pm$ 1,657 mg% gegenüber 17,874 $\pm$ 0,853 mg% bei den Kontrolltieren ($p < 0,0005$). Zu Beginn der Versuchsreihe lagen die Serumwerte bei 15,0 $\pm$ 2,0 mg% gegenüber 15,214 $\pm$ 2,118 mg% bei den Kontrolltieren (s. Abb. 2b).

Die Urinausscheidung war unter Isoproterenol ab 2. Tag bis zum Ende der Versuchsperiode signifikant erhöht (s.

Abb. 3, Tab. 4).

Gleichzeitig zeigte sich im Urin eine signifikante Alkalisierung mit pH-Werten zwischen 6,3 ± 0,44 und 6,7 ± 0,6 gegenüber Kontrollwerten zwischen 5,3 ± 0,35 und 6,04 ± 0,4.

Die Trinkmenge war wie die Urinausscheidung vom 2. Tag bis zum Ende der Untersuchungen signifikant erhöht (s. Abb. 4, Tab. 5).

3.3.3. Pindolol und Isoproterenol simultan.

Die Natriumbilanz zeigte bei gleichzeitiger Gabe beider Pharmaka nach der Retention des 1. Tages am 2. Tag einen Natriumverlust jedoch im weiteren Verlauf keine signifikanten Änderungen (s. Abb. 5).

Die Kaliumbilanz glich derjenigen bei alleiniger Pindololgabe mit Retention am 1. Versuchstag; im weiteren Verlauf ergaben sich keine signifikanten Änderungen.

Die Magnesium- und Calciumbilanzen zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Die Harnstoff-N-Ausscheidung war in den ersten 7 Tagen hoch signifikant geringer als bei der Kontrollgruppe und lag auch wesentlich unter der Isoproterenolgruppe. Nach einigen Tagen mit fast gleicher Ausscheidung zeichnete sich gegen Versuchsende eine Tendenz zu vermehrter Ausscheidung ab (s. Abb. 2, Tab. 3). Der Serum-Harnstoff-N-Gehalt war am Ende des Versuches mit 16,417 ± 1,882 mg% gegenüber der Kontrollgruppe mit 17,875 ± 0,833 mg% ($p < 0,05$) geringfügig erniedrigt (Abb. 2b). Allerdings war auch vor Versuchsbeginn ein ähnlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen vorhanden: 15,214 ± 2,118 mg% bei der Kontrollgruppe gegenüber 12,857 ± 5,241 mg% bei der Therapiegruppe.

Die Urinausscheidung war ab 2. Tag insgesamt erhöht, jedoch nicht so ausgeprägt wie bei alleiniger Isoproterenol-Gabe (s. Abb. 3, Tab. 4).

Der pH-Wert änderte sich kaum, am 1. und ab 11. Tag zeigte sich eine signifikante Alkalisierung.

Die Trinkmenge war wie die Urinausscheidung ab 2. Tag erhöht, jedoch bis auf die beiden letzten Tage nicht signifikant (s. Abb. 4, Tab. 5).

Ein Einfluß auf den Tag-Nacht-Rhythmus der Tiere war bei keinem der Pharmaka zu erkennen.

3.3.4. Histologische Untersuchungen

Bei der histologischen Untersuchung fanden sich bei den mit Isoproterenol behandelten Tieren im Herzmuskelgewebe zahlreiche Nekrosen, teils frisch, teils schon bindegewebig ersetzt (s. Abb. 6 und 7). Bei den zusätzlich mit Pindolol behandelten Tieren waren diese Veränderungen am Myocard nicht zu beobachten (s. Abb. 6a).

Die Nieren zeigten keine histo-pathologischen Veränderungen.

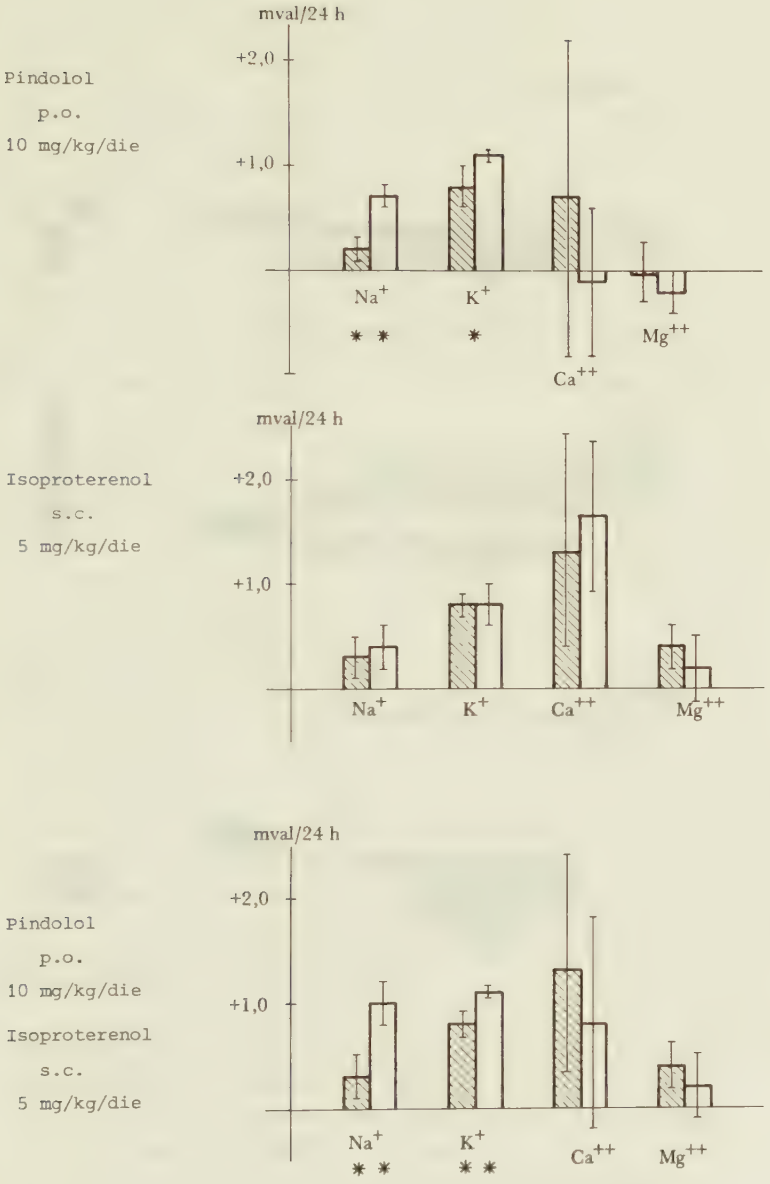

Abb. 1: Wirkung von Pindolol, Isoproterenol sowie der Kombination beider Pharmaka auf die Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumbilanz der Ratte 24 Stunden nach Applikation.
Dargestellt sind Mittelwerte ± Standardfehler. (▨ = Kontrollgruppe)
** = $p < 0{,}0005$ * = $p < 0{,}0025$

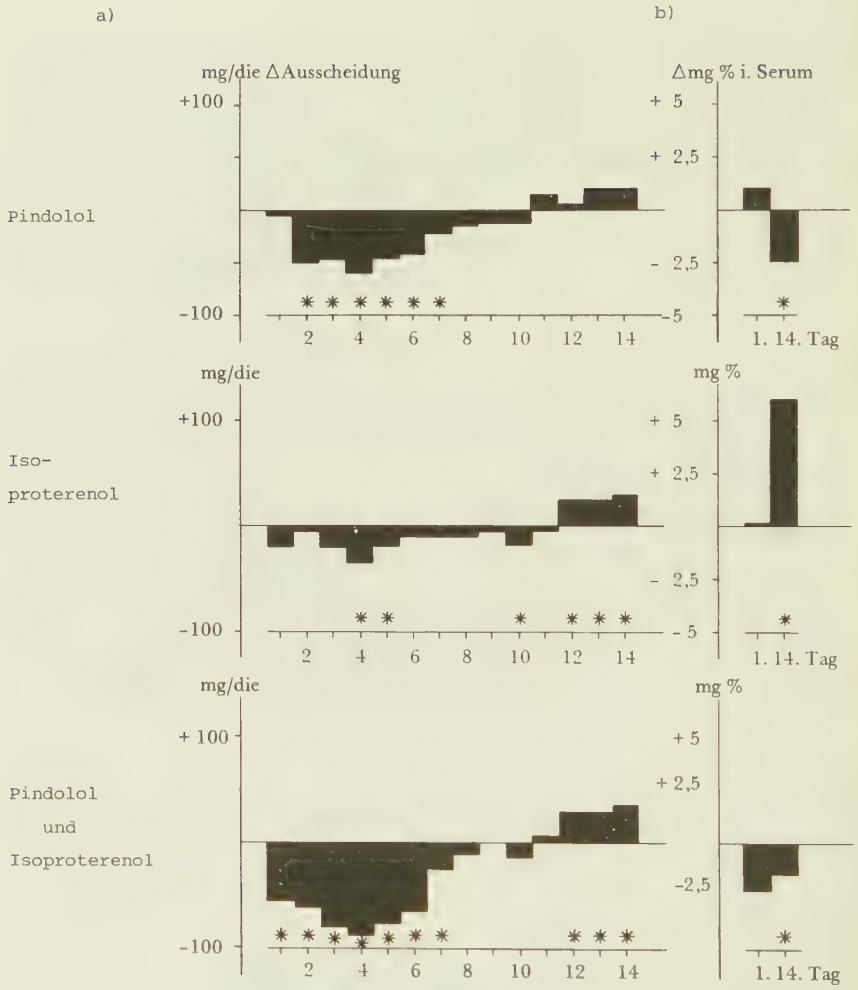

Abb.2: a) Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin während 14-tägiger Gabe von Pindolol, Isoproterenol sowie der Kombination beider Pharmaka. Dargestellt sind die Differenzen der Mittelwerte.
(Mittelwerte, Standardabweichung und p-Werte s. Tab.3)

b) Harnstoff-N-Konzentration im Serum
vor und nach Behandlung mit den o.g. Pharmaka

* = signifikant (p s. Tab.3)

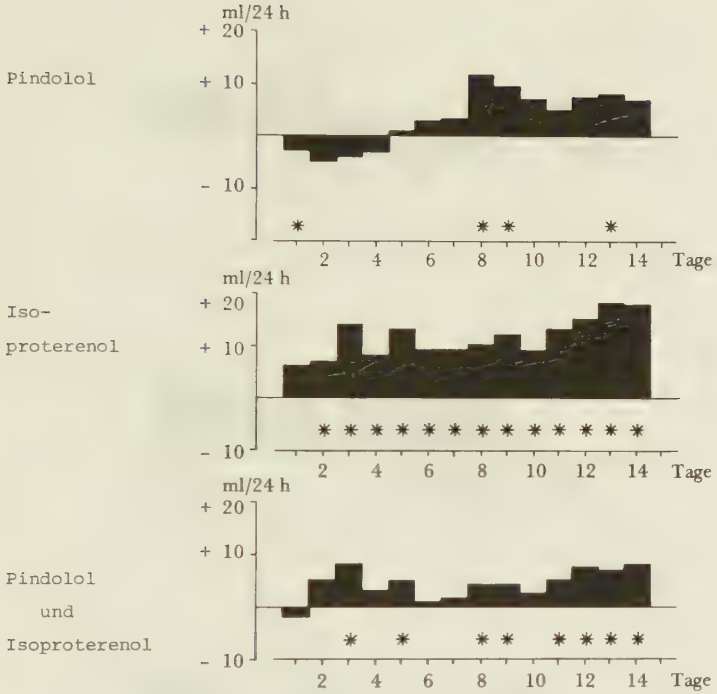

Abb. 3 zeigt die Urinausscheidung/24h unter Pindolol, Isoproterenol und unter der Kombination beider Pharmaka während 14-tägiger Versuchsdauer.
Dargestellt sind die Differenzen der Mittelwerte zwischen Kontroll- und Therapiegruppe. * = signifikant (Mittelwerte, Standardabweichung und p-Werte s. Tab. 4)

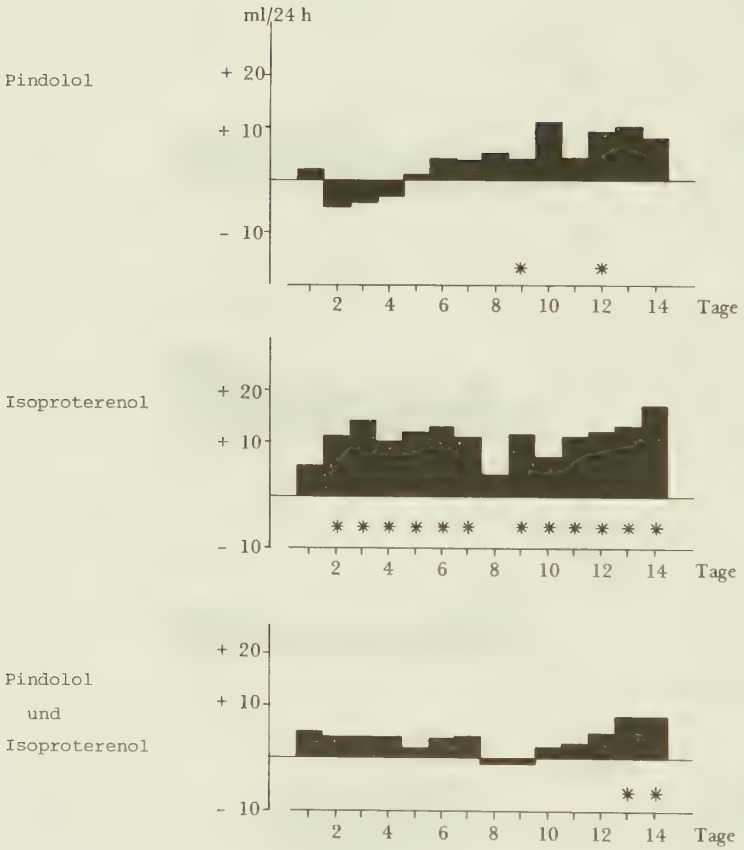

Abb. 4 zeigt die getrunkene Menge Aqua demineralisata /24h während 14-tägiger Versuchsdauer.
Dargestellt sind die Differenzen der Mittelwerte von Kontroll- und Therapietieren. (* = signifikant)
(Mittelwerte, Standardabweichung und p-Werte s. Tab. 5)

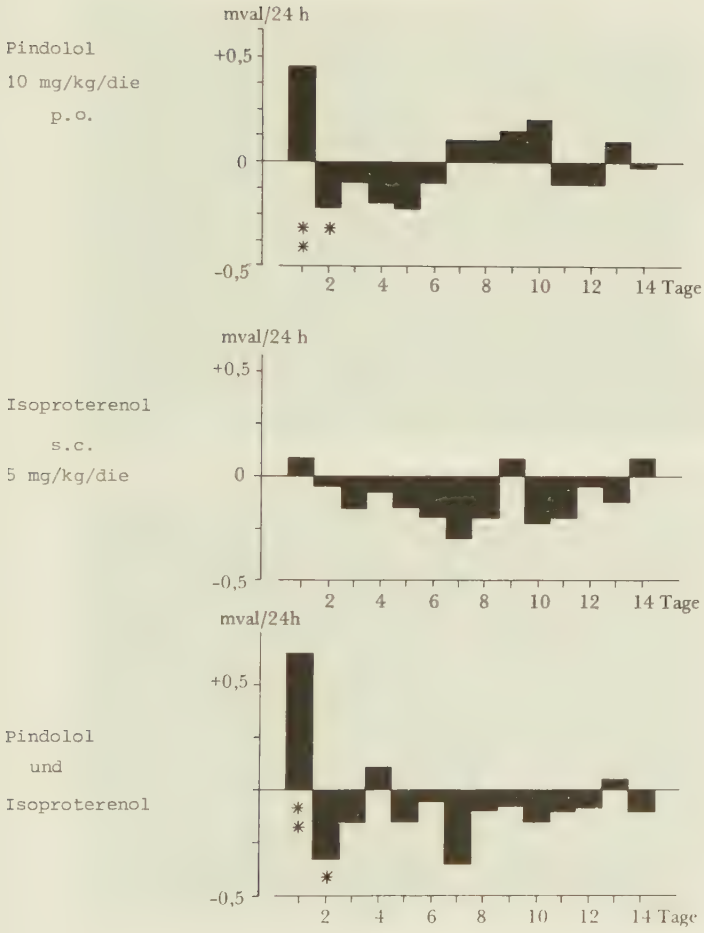

Abb. 5 zeigt die Natriumbilanzen unter dem Einfluß von Pindolol, Isoproterenol und der Kombination beider Pharmaka über 14 Tage. Dargestellt sind die Differenzen zwischen 8 Kontrolltieren und 8 Therapietieren.

* $p < 0{,}0125$ ** $p < 0{,}0005$

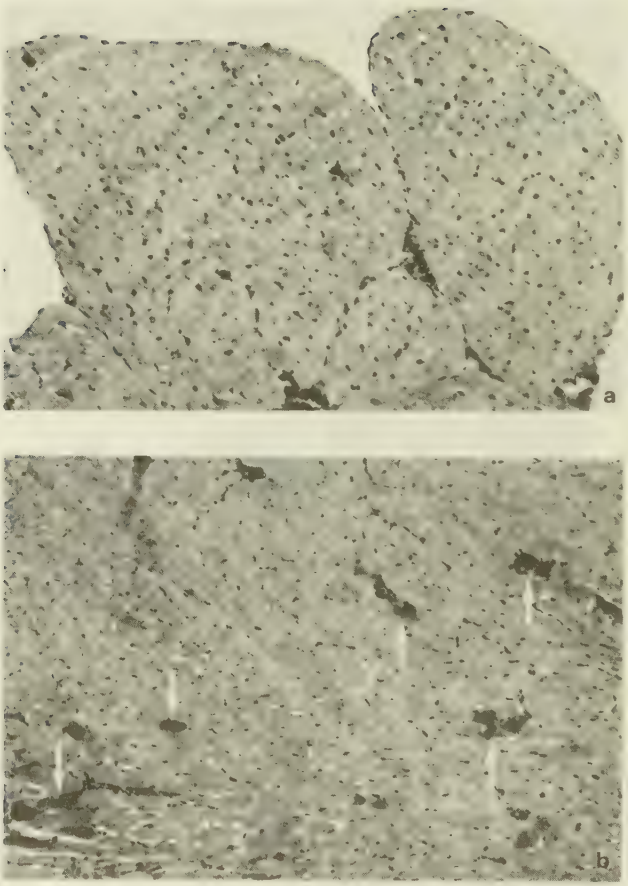

Abb. 6 Myocard aus dem linken Ventrikel

a) nach 14-tägiger Gabe von 5 mg/kg/die Isoproterenol und gleichzeitiger Gabe von 10 mg/kg/die Pindolol ohne sichtbare Veränderungen

b) nach 14-tägiger Gabe von Isoproterenol (Dosierung wie oben) mit frischen Einzelfasernekrosen (→) (HE; 1 : 150)

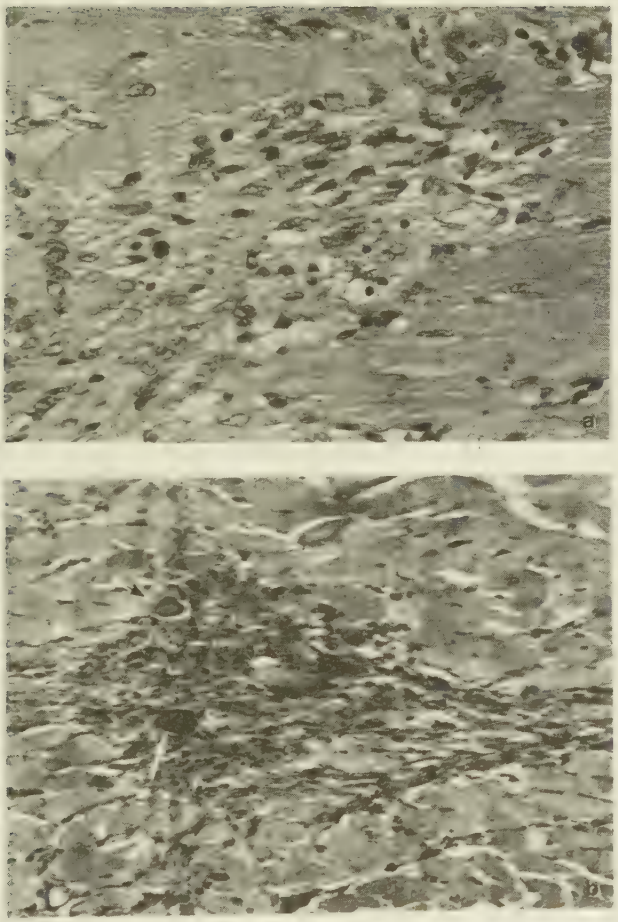

Abb. 7 Herzmuskelfasern aus der linken Herzkammer nach 14-tägiger Gabe von 5 mg/kg/die Isoproterenol. In
a) durch junges Bindegewebe ersetzter Gruppenfaserausfall (HE; 1 : 600)
b) größere bindegewebige Narbe mit frischen Einzelfaserausfällen (→) (HE; 1 : 375)

Tab. 2: Elektrolytausscheidungen von 8 Kontrolltieren der 1. Versuchsreihe.
Mittelwerte ± Standardabweichung in mVal/die.

Versuchstage	Na^+		K^+		Ca^{++}		Mg^{++}	
	Urin	Kot	Urin	Kot	Urin	Kot	Urin	Kot
1	2,373 ± 0,363	0,076 ± 0,039	0,590 ± 0,049	0,082 ± 0,056	0,154 ± 0,052	3,383 ± 0,896	0,361 ± 0,231	0,669 ± 0,243
2	2,356 ± 0,277	0,120 ± 0,095	0,586 ± 0,049	0,094 ± 0,055	0,075 ± 0,030	3,857 ± 0,643	0,105 ± 0,047	0,930 ± 0,166
3	1,849 ± 0,192	0,075 ± 0,104	0,589 ± 0,052	0,080 ± 0,059	0,054 ± 0,027	2,388 ± 0,568	0,132 ± 0,043	0,500 ± 0,110
4	1,847 ± 0,327	0,063 ± 0,044	0,501 ± 0,075	0,069 ± 0,030	0,031 ± 0,016	2,241 ± 0,447	0,109 ± 0,045	0,530 ± 0,146
5	1,747 ± 0,227	0,054 ± 0,024	0,493 ± 0,038	0,056 ± 0,015	0,075 ± 0,026	1,834 ± 0,433	0,232 ± 0,108	0,521 ± 0,131
6	1,889 ± 0,206	0,085 ± 0,095	0,541 ± 0,060	0,080 ± 0,035	0,066 ± 0,034	2,326 ± 0,590	0,188 ± 0,066	0,502 ± 0,090
7	1,847 ± 0,107	0,080 ± 0,057	0,566 ± 0,031	0,078 ± 0,046	0,069 ± 0,027	2,282 ± 0,399	0,124 ± 0,054	0,646 ± 0,167
8	1,546 ± 0,286	0,078 ± 0,047	0,468 ± 0,068	0,064 ± 0,028	0,030 ± 0,010	2,159 ± 0,321	0,096 ± 0,067	0,616 ± 0,082

9	1,837 ± 0,252	0,086 ± 0,058	0,511 ± 0,053	0,072 ± 0,028	0,043 ± 0,023	2,194 ± 0,442	0,158 ± 0,065	0,639 ± 0,180
10	1,721 ± 0,210	0,044 ± 0,021	0,496 ± 0,042	0,052 ± 0,021	0,054 ± 0,018	1,757 ± 0,448	0,119 ± 0,028	0,461 ± 0,105
11	1,698 ± 0,158	0,063 ± 0,022	0,466 ± 0,053	0,063 ± 0,019	0,029 ± 0,006	1,704 ± 0,293	0,114 ± 0,030	0,567 ± 0,109
12	1,787 ± 0,145	0,055 ± 0,029	0,515 ± 0,041	0,064 ± 0,022	0,039 ± 0,015	1,884 ± 0,345	0,148 ± 0,048	0,559 ± 0,091
13	1,666 ± 0,183	0,066 ± 0,028	0,576 ± 0,047	0,068 ± 0,033	0,042 ± 0,020	2,374 ± 0,709	0,136 ± 0,027	0,541 ± 0,143
14	1,595 ± 0,164	0,073 ± 0,036	0,513 ± 0,057	0,069 ± 0,019	0,033 ± 0,025	1,952 ± 0,418	0,092 ± 0,025	0,580 ± 0,133

Tab. 3 Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin (mg/die)

		1	2	3	4	5	6	7
Kontrollgr. I	MW	249,06	244,38	260,0	215,31	255,63	254,06	264,69
	Str.	± 9,348	± 28,808	± 27,025	± 36,264	± 18,212	± 28,251	± 27,692
Pindolol 10mg/kg/die p.o.	MW	242,19	190,00	213,13	154,06	207,81	213,44	236,25
	Str.	± 30,514	± 26,759	± 13,611	± 27,023	± 31,832	± 24,051	± 31,453
	p	n.s.	< 0,0025	< 0,0005	< 0,0025	< 0,0025	< 0,005	< 0,05
Kontrollgr. II	MW	230,357	257,917	263,928	280,833	284,286	279,286	268,928
	Str.	± 37,87	± 22,372	± 50,782	± 26,583	± 12,806	± 34,602	± 26,959
Isoproterenol 5 mg/kg/die s.c.	MW	210,625	255,937	244,375	244,687	266,25	269,037	253,125
	Str.	± 19,44	± 20,526	± 32,452	± 10,302	± 15,7	± 16,991	± 13,279
	p	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,0025	< 0,025	n.s.	< 0,1
Pindolol + Isoproterenol	MW	175,62	198,437	181,25	194,375	204,687	211,875	241,428
	Str.	± 26,516	± 21,294	± 19,64	± 21,702	± 30,514	± 39,41	± 17,008
	p	< 0,005	< 0,0005	< 0,0005	< 0,0005	< 0,0005	< 0,0025	< 0,025

8	9	10	11	12	13	14
245,62 ± 35,826	261,56 ± 34,198	250,687 ± 28,123	227,50 ± 31,481	236,56 ± 36,301	231,25 ± 34,434	185,312 ± 33,949
233,44 ± 24,236 n.s.	249,37 ± 25,133 n.s.	239,687 ± 26,133 n.s.	234,187 ± 18,630 n.s.	240,625 ± 33,132 n.s.	254,687 ± 38,206 n.s.	205,94 ± 38,935 n.s.
227,857 ± 21,910	247,857 ± 24,041	268,928 ± 14,780	276,25 ± 17,230	253,928 ± 21,107	228,571 ± 18,306	258,571 ± 15,265
223,125 ± 19,168 n.s.	245,0 ± 22,16 n.s.	251,875 ± 15,338 < 0,025	271,875 ± 13,076 n.s.	280,937 ± 16,58 < 0,01	251,875 ± 25,486 < 0,05	286,875 ± 17,564 < 0,005
217,187 ± 25,961 n.s.	248,125 ± 14,062 n.s.	253,75 ± 26,322 n.s.	278,125 ± 18,015 n.s.	282,5 ± 17,269 < 0,01	256,562 ± 27,772 < 0,025	294,062 ± 26,824 < 0,005

Tab. 4 Urinausscheidung (ml/24 h)

	Tag	1	2	3	4	5	6	7
Kontrollgr.	MW	9,9	14,1	13,4	12,56	12,1	9,8	12,3
I	Str.	± 3,116	± 8,492	± 6,894	± 7,384	± 6,896	± 4,14	± 10,687
Pindolol	MW	7,1	9,4	9,1	9,0	12,6	11,6	15,0
10 mg/kg/die	Str.	± 1,959	± 4,066	± 4,612	± 4,567	± 8,202	± 6,485	± 7,639
p.o.	p	< 0,025	< 0,1	< 0,1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kontrollgr.	MW	17,06	13,68	12,0	14,3	10,1	15,6	14,7
II	Str.	± 5,35	± 4,472	± 3,145	± 3,41	± 2,89	± 4,973	±11,79
Isoproterenol	MW	23,1	20,2	26,0	22,7	23,4	24,1	22,6
5 mg/kg/die	Str.	±10,46	± 6,386	± 7,851	± 6,508	± 7,97	± 5,749	± 4,17
	p	< 0,1	< 0,025	< 0,0005	< 0,005	< 0,0005	< 0,0005	< 0,05
Pindolol	MW	15,8	18,0	20,3	17,0	15,4	15,9	16,2
+	Str.	±11,09	± 6,772	±10,3	± 6,887	± 6,55	± 6,853	± 5,55
Isoproterenol	p	n.s.	< 0,1	< 0,025	n.s.	< 0,025	n.s.	n.s.

8	9	10	11	12	13	14
10,0 ± 3,086	9,7 ± 2,343	15,4 ± 9,469	9,4 ± 1,27	12,5 ± 6,8	10,8 ± 5,451	12,1 ± 6,6
21,5 ±12,524 < 0,025	19,5 ± 8,805 < 0,01	22,4 ±14,261 n.s.	14,3 ±10,063 n.s.	20,56 ±12,517 < 0,1	19,7 ±13,156 < 0,05	19,1 ±16,435 n.s.
11,9 ± 2,656	10,0 ± 2,005	12,62 ± 2,774	11,87 ± 4,478	9,5 ± 2,283	9,31 ± 3,105	9,5 ± 2,777
22,7 ± 5,099 < 0,0005	21,9 ± 4,974 < 0,0005	21,00 ± 3,474 < 0,0005	24,94 ± 5,735 < 0,0005	24,37 ± 7,629 < 0,0005	27,31 ± 8,181 < 0,0005	26,5 ± 7,231 < 0,0005
16,6 ± 7,666 < 0,05	14,5 ± 5,651 < 0,05	14,44 ± 4,747 n.s.	17,62 ± 4,534 < 0,0125	16,87 ± 5,699 < 0,0025	16,25 ± 6,193 < 0,01	16,75 ± 5,230 < 0,0025

Tab. 5 Trinkmenge (ml/24 h)

	Tag	1	2	3	4	5	6	7
Kontrollgr. I	MW	12,75	14,62	15,94	15,00	17,38	14,29	18,75
	Str.	± 5,028	± 9,797	± 9,093	± 8,844	± 9,027	± 6,8	±11,523
Pindolol	MW	13,81	9,56	11,12	12,44	17,69	18,5	22,0
	Str.	± 3,273	± 4,098	± 5,357	± 5,261	± 8,388	± 6,949	± 8,767
	p	< 0,1	< 0,1	< 0,15	< 0,25	n.s.	< 0,15	n.s.
Kontrollgr. II	MW	26,3	24,0	22,71	20,9	20,0	17,6	24,1
	Str.	± 6,088	± 7,188	± 3,729	± 3,024	± 4,140	± 4,429	±13,432
Isoproterenol	MW	31,375	35,01	37,0	30,9	31,6	30,9	28,4
	Str.	±14,05	± 7,809	± 8,159	± 8,236	± 4,406	± 5,890	±12,188
	p	n.s.	< 0,01	< 0,0005	< 0,005	< 0,0005	< 0,0005	< 0,0005
Isoproterenol + Pindolol	MW	31,12	28,57	25,75	24,5	22,0	22,3	23,0
	Str.	±18,578	± 7,656	± 8,598	± 9,350	± 8,519	± 7,226	± 7,445
	p	n.s.	< 0,15	< 0,2	< 0,2	n.s.	< 0,1	< 0,1

8	9	10	11	12	13	14
23,37 ±19,131	14,71 ± 3,147	20,38 ±11,84	20,13 ±15,422	18,34 ± 8,723	16,25 ± 7,838	18,06 ± 8,179
28,75 ±16,051 n.s.	28,81 ±11,619 < 0,005	31,31 ±14,365 < 0,1	24,06 ±12,431 n.s.	27,31 ±12,817 < 0,05	26,43 ±14,488 < 0,1	26,81 ±17,8 < 0,15
19,0 ± 3,381	23,4 ± 3,815	21,4 ± 2,264	20,6 ± 4,534	19,4 ± 3,926	17,75 ± 2,712	19,43 ± 3,505
30,12 ± 5,617 n.s.	35,3 ± 6,018 < 0,0005	28,3 ± 5,365 < 0,0025	32,3 ± 6,585 < 0,0025	31,4 ± 6,948 < 0,0005	31,66 ± 9,273 < 0,0025	36,8 ± 6,497 < 0,0005
23,62 ± 8,105 n.s.	21,8 ± 8,190 n.s.	23,4 ± 5,317 n.s.	23,8 ± 5,548 < 0,15	24,1 ± 6,664 < 0,1	24,6 ± 6,844 < 0,01	27,25 ± 5,994 < 0,005

4. DISKUSSION

4.1.1. Pindololwirkung auf Wasser- und Elektrolythaushalt.

Am einfachsten zu erklären ist die Pindololwirkung auf die Urinausscheidung. Die bis zum 4. Tag zu verzeichnende Antidiurese schlug am 6. Tag zur Diurese um (s. Abb. 3, Tab. 4). Einen völlig gleichen Kurvenverlauf zeigte die Trinkmenge mit verminderter Wasseraufnahme bis zum 4. Tag und vermehrter Wasseraufnahme ab 6. Tag. Hieraus läßt sich folgern, daß die Urinausscheidung indirekt über das Trinkverhalten beeinflußt wurde, denn Speichelkonsistenz und -menge werden über ß-Rezeptoren reguliert, wobei eine Blockade die Menge vermehrt, den Speichel flüssiger macht und damit den Durst vermindert.

Warum allerdings in unseren Versuchen ab 6.Tag unter Pindolol eine verstärkte Diurese eintritt, muß letztlich offen bleiben. Eine Gewöhnung, eine überschießende Gegenregulation oder die "intrinsic activity" von Pindolol (Saameli 1967) wären zu erwägen.

Die von uns festgestellte Pindololwirkung auf die Elektrolytausscheidung zeigte sich für Kalium und Natrium besonders deutlich in den ersten 24 Stunden als Retention mit Verlust am 2. Tag im Sinne einer überschießenden Gegenregulation (escape Phänomen). Im weiteren Verlauf dagegen waren die Veränderungen uncharakteristisch (s. Abb. 1, Abb. 5).

Die Erklärung dieser Phänomene wird dadurch erschwert, daß in der vorhandenen Literatur Ergebnisse vorliegen, die sich widersprechen. So wird allgemein eine antidiuretische Wirkung nicht bei ß-Rezeptoren-Blockade, sondern bei ß-Rezeptoren-Stimulation festgestellt (Lees und Lockett 1963, 1965; Heidenreich, Laaff, Füllgraff, Balshülsemann 1966; Füllgraff, Heidenreich, Heintze, Osswald 1969; Botting 1961; Schrier, Liebermann, Uffermann 1972). Junglas allerdings stellte wie wir bei seinen 5-tägigen Untersuchungen an Patienten mit unterschiedlicher Grundkrankheit

unter Pindolol ebenfalls eine antidiuretische, antinatriuretische und antikaliuretische Wirkung fest, die bei fortgesetzter Medikation geringer wurde. Man kann hierbei den Eindruck gewinnen, daß die Untersuchungen beendet wurden, bevor der von uns am 6. Tag beobachtete Umschlag von Antidiurese zu Diurese erfolgen konnte.

Bei diesen oben genannten Untersuchungen liegen sehr unterschiedliche Versuchsbedingungen vor, meist sind es Kurzzeitversuche an narkotisierten Tieren oder Organpräparaten, während bei uns Langzeituntersuchungen unter physiologischen Bedingungen durchgeführt wurden. Auch wurde von keinem der Untersucher die Diurese im Zusammenhang mit der Trinkmenge untersucht, wie dies bei unseren Untersuchungen der Fall war.

In diesem Zusammenhang sind noch folgende Beobachtungen interessant: Junglas fand unter Pindolol eine Abnahme des renalen Plasmastroms. Liebau et al. konnten 1974 an Patienten mit essentieller Hypertonie unter Pindolol eine Verminderung des auf die Körpergröße bezogenen Blutvolumens, dabei in erster Linie des Plasmavolumens feststellen.

Schirmeister et al. (1966) beobachteten an Patienten mit und ohne Nephropathie unter Propranolol i.v. eine diskrete Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und eine leichte Abnahme des Nierenplasmaflusses ohne Änderung des Harnvolumens. Den Rückgang des renalen Plasmaflusses führt Schirmeister auf eine extrarenale Ursache, nämlich auf die Abnahme des Herz-Minuten-Volumens zurück. Interessant wäre hierbei das Trinkverhalten gewesen. Die Abnahme des Herz-Minuten-Volumens unter ß-Rezeptoren-Blockern ist hinreichend bekannt (Lang, Haas, Heck 1970; M.Köhler 1970; H. Sterz 1970; F.H. Degenring 1971; Bross, Kustrzycki, Olejak, T. Bross, Kollowski, Masiak 1972).

In dieser Weise wäre zwar die festgestellte Antidiurese gut erklärbar, aber nicht der phasische Verlauf mit Umschlag in Diurese ab 6. Tag.

4.1.2. Die Wirkung von Isoproterenol auf den Wasser- und Elektrolythaushalt.

Nach subcutaner Injektion von 5 mg/kg/die Isoproterenol war während der gesamten Versuchsdauer eine ausgeprägt signifikant erhöhte Urinausscheidung festzustellen. Diese vermehrte Diurese dürfte indirekt bewirkt worden sein über die Beeinflussung des Trinkverhaltens. Denn die Wasseraufnahme war unter Isoproterenol während der gesamten Versuchsdauer signifikant erhöht und zwar im gleichen Maße wie die Urinausscheidung.

Bekanntlich vermindert eine Sympathikusstimulation den Speichelfluß und macht den Speichel muköser. Dies veranlaßt zu vermehrtem Trinken, wie es auch bei unseren Untersuchungen der Fall war.

Dieses eindeutige und zwanglos zu begründende Ergebnis der vermehrten Diurese widerspricht den in der Literatur beschriebenen Untersuchungen, nach denen ß-Rezeptoren-Stimulation eine antidiuretische Wirkung hat.

So fand Heidenreich 1966 in seinen Clearance-Untersuchungen an narkotisierten Hunden nach Gabe von Isoprenalin eine Hemmung der Wasser- und Na+-Ausscheidung um 33 - 55 %. Dieser Effekt war auch nach direkter Einspritzung in eine Nierenarterie an beiden Nieren zu beobachten.

Auch Füllgraff et al. sahen an Ratten nach oraler Wasserbelastung unter Isoproterenol eine starke antidiuretische, antikali- und antinatriuretische Wirkung. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Botting et al. 1961 an Ratten, Lees und Lockett 1963 an Katzen und 1965 an einem Herz-Lungen-Nierenpräparat von Katzen.

In Mikropunktionsversuchen konnten Füllgraff et al. eine erhöhte Resorptionskapazität des proximalen Tubulusepithels unter Orciprenalin nachweisen. Die physiologische Relevanz dieses Ergebnisses wird allerdings von den Untersuchern selbst in Frage gestellt.

Den Befunden von Heidenreich und Füllgraff steht eine Ar-

beit von Schrier et al. gegenüber, nach der Isoproterenol bei direkter Infusion in die Nierenarterie keinerlei antidiuretische Wirkung entfaltet. Schrier nimmt an, daß die ß-Rezeptorenstimulation antidiuretisch wirkt über eine Beeinflussung des hypothalamoneurohypophysären Systems und der ADH-Ausschüttung.

Nun wurde aber andererseits auch festgestellt, daß Isoproterenol zu einer Zunahme der Nierendurchblutung führt. Lees und Lockett (1965) sahen am Herz-Lungen-Nierenpräparat der Katze nach Gabe von Isoproterenol eine Durchblutungssteigerung der Niere um 10 %. Sandler et al. (1961) fanden an ödematösen herzinsuffizienten Menschen unter der Wirkung einer Isoproterenol-Infusion eine Zunahme der Nierendurchblutung um 17 %.

Da durch eine Steigerung der Nierenmarkdurchblutung eine Diurese hervorgerufen werden kann (Ullrich), wäre hier eine weitere Erklärung für die in den vorliegenden Untersuchungen festgestellte diuretische Wirkung von Isoproterenol zu finden.

Daß die genannten Untersucher eine antidiuretische Wirkung beobachteten, mag auf unterschiedlicher Methodik und vor allem kürzerer Versuchsdauer beruhen. Insbesondere wurden die Untersuchungen an narkotisierten Tieren oder Präparaten durchgeführt, so daß die Trinkmenge keine Rolle spielen konnte.

4.1.3. Die Wirkung der Kombination beider Pharmaka auf Wasser- und Elektrolythaushalt.

Bei der kombinierten Gabe beider Pharmaka war in den vorliegenden Versuchen der sonst bekannte Antagonismus im Hinblick auf den Wasser- und Elektrolythaushalt nicht feststellbar. Im Gegenteil wurde die unter Pindolol beobachtete Natriumretention durch zusätzliche Isoproterenolgabe sogar noch verstärkt. Die unter Pindolol vorhandene Kaliumretention blieb durch zusätzliche Isoproterenolgabe unbeeinflußt. Es muß daher angenommen werden, daß die Na-

Retention nicht Folge einer spezifischen Beta-Rezeptoren-blockierenden Wirkung ist, sondern daß es sich hierbei um eine unspezifische Wirkung handelt.

Bezüglich der Urinausscheidung und Trinkmenge setzte sich der Isoproterenoleffekt durch.

4.2. Die Beeinflussung der Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin und der Harnstoff-N-Konzentration im Serum durch Pindolol und Isoproterenol.

Interessanterweise zeigte die Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin unter Pindolol, Isoproterenol und auch bei kombinierter Pharmakagabe die gleiche Tendenz mit verminderter Ausscheidung bis zum 11./12. Tag und anschließender vermehrter Ausscheidung, wobei die Veränderungen unter Isoproterenol allerdings nicht signifikant waren. Bei kombinierter Gabe verstärkten sich offensichtlich beide Medikamente, so daß eine Beta-Rezeptoren-spezifische Wirkung in dieser Hinsicht ausgeschlossen werden muß.

Auf die Harnstoff-N-Serum-Konzentration entfalteten Pindolol und Isoproterenol dagegen eine antagonistische Wirkung.
Pindolol führte zu einer signifikanten Senkung der Harnstoff-N-Konzentration im Serum, was bei der überwiegend verminderten Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin zunächst nicht zu erwarten war.
Hieraus muß man schließen, daß diesen Veränderungen eine antikatabole Wirkung von Pindolol zugrunde liegt.

Junglas (1973) kam bei seinen Untersuchungen bereits zu einer ähnlichen Vermutung; er fand bei verminderter Harnstoff-N-Ausscheidung bei Patienten eine gleichbleibende Serumkonzentration. Die verminderte Harnstoff-N-Ausscheidung korrelierte bei seinen Untersuchungen mit einer verminderten Urinausscheidung. Dies war bei unseren Untersuchungen nicht der Fall. Im Gegenteil, die Harnstoff-N-Ausscheidung war auch dann noch vermindert, als die Urinausscheidung bereits ein Maximum erreicht hatte.

Die Beurteilung der Ergebnisse insbesondere der Auswirkung auf die Serumkonzentration wird dadurch erschwert, daß bei allen 3 Versuchsgruppen am 11./12. Tag ein Umschlag von verminderter zu vermehrter Harnstoff-N-Ausscheidung stattfand.

Dieser Veränderung mag ein bisher noch unberücksichtigter Wirkfaktor zugrunde liegen.

4.3. Myokardnekrosen durch Isoproterenol und deren Verhinderung durch Pindolol.

Die histologische Untersuchung des Myokards zeigte bei den 14 Tage lang mit 5 mg/kg/die Isoproterenol s.c. behandelten Tieren ausgedehnte disseminierte oder konfluierende infarktähnliche Nekrosen, teils frisch, teils bereits bindegewebig vernarbt.

Derartige Nekrosen nach Verabreichung von hohen Dosen Isoproterenol wurden erstmals von Rona et al. (1959) beschrieben. Damals blieb die Pathogenese ungeklärt. Heute weiß mann, daß ursächlich ein durch Isoproterenol induzierter exzessiver Calciumeinstrom in das Zellinnere verantwortlich ist (Fleckenstein et al. 1970). Untersuchungen mit Ca^{45} zeigten eine vermehrte Ca-Aufnahme schon bei einer Dosierung von 0,1 mg/kg Isoproterenol (Fleckenstein 1970). Die intrazelluläre Ca^{++}-Überladung aktiviert die ATP-Spaltung an den Myofibrillen und führt wahrscheinlich auch zu einer Schädigung der ATP-Synthese in den Mitochondrien, so daß es zu einer Verarmung an energiereichem Phosphat kommt. So fanden Fleckenstein et al. bei 90 Ratten bereits 2 Stunden nach subcutaner Injektion von 30 mg/kg Isoproterenol eine ATP-Abnahme von 50 % und einen Kreatinphosphatverlust von 85 %. Im Anschluß an diese Erschöpfung der ATP- und Kreatinphosphatreserven traten in allen Fällen disseminierte oder konfluierende Myokardnekrosen auf.

Die entscheidende Rolle des Calcium in diesem Pathomecha-

nismus zeigt sich auch in der Tatsache, daß durch Vorbehandlung mit Ca^{++}-mobilisierenden Substanzen wie bestimmten Corticosteroiden (9-α-Fluorcortisolacetat), Dihydrotachysterol (AT 10) oder NaH_2PO_4 der Organismus zur Nekrosebildung prädisponiert werden kann. Es kommt dann nach Fleckenstein zu einer forcierten Wirkung von Isoproterenol mit einem Anstieg des intrazellulären Ca^{++}-Gehalts auf das 36fache nach Vorbehandlung mit Dihydrotachysterol, während ohne vorherige Behandlung nur ein Anstieg um das 6fache beobachtet wurde (Fleckenstein 1970).
Andererseits kann man die durch Isoproterenol bewirkte Nekrosebildung verhindern, indem man calciumantagonistisch wirkende Substanzen verabreicht wie KCl p.o., $MgCl_2$ p.o. oder Medikamente wie Verapamil, Prenylamin (Leder, Döring, Reindell, Fleckenstein 1969; Fleckenstein 1968, 1970).

In den vorliegenden Untersuchungen wurden die Isoproterenol-induzierten Nekrosen durch gleichzeitige Gabe von 10 mg/kg/die Pindolol p.o. verhindert.

Bei Pindolol handelt es sich nun um einen ß-Rezeptorenblocker ohne calciumantagonistische Wirkung bei üblicher Dosierung im Gegensatz zu z.B. Propranolol, das neben seiner ß-adrenolytischen eine ausgeprägte calciumantagonistische Wirksamkeit besitzt (Grün, Byon, Kaufmann, Fleckenstein 1972; Fleckenstein 1970).

Pindolol und Isoproterenol wirken an den ß-Rezeptoren des Herzens reversibel antagonistisch im Sinne der kompetitiven Hemmung (Saameli 1967, 1970), so daß die beschriebene Schutzwirkung des Pindolol erklärbar ist. Wahrscheinlich ist die Schutzwirkung so vorzustellen, daß der Ca^{++}-Stoffwechsel des Myokards erst gar nicht betroffen wird.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In zwei 14tägigen Versuchsreihen wurden 3 Gruppen von je 8 Ratten fortlaufend mit erstens Pindolol (Visken^{R}), zweitens Isoproterenol (Aludrin^{R}) und drittens einer Kombination beider Medikamente behandelt.
Geprüft wurden unter streng standardisierten Stoffwechselbedingungen die täglichen Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesium-Bilanzen sowie die Harnstoff-N-Ausscheidung und die entsprechenden Serumwerte vor und nach der Behandlung. Außerdem wurden die Urinmenge, pH und Trinkmenge, sowie das Gewicht der Tiere täglich kontrolliert.
Die Ergebnisse wurden 2 Kontrollgruppen von je 8 Ratten gegenübergestellt und statistisch nach dem T-Test ausgewertet.

Unter Pindololapplikation kam es im Akutversuch zu einer Natrium- und Kaliumretention mit im weiteren Verlauf uncharakteristischen Veränderungen. Die Urinausscheidung zeigte zunächst eine ausgeprägte Antidiurese mit nachfolgender forcierter Diurese. Analog verhielt sich die aufgenommene Wassermenge. Die Verminderung der Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin auch noch bei eingetretener forcierter Diurese ging mit einem gleichzeitig gesenkten Serum-Harnstoff-N-Spiegel einher.

Unter Isoproterenol-Gabe blieben die Elektrolytbilanzen unbeeinflußt. Während der gesamten Versuchsdauer waren Trinkmenge und Urinmenge stark erhöht.
Die Harnstoff-N-Ausscheidung war vermindert, der Serum-Harnstoff-N-Spiegel stieg an. Im Myocard waren histologisch ausgeprägte Nekrosen nachweisbar.

Bei kombinierter Pharmakagabe blieb der Pindolol-bedingte Natrium- und Kaliumretentions-Effekt unbeeinflußt. Die übrigen Elektrolytbilanzen zeigten keine Veränderungen. Hinsichtlich der Urinausscheidung zeigte sich eine durch Pindolol abgeschwächte Isoproterenolwirkung mit Diurese.
Bei der Harnstoff-N-Ausscheidung addierten sich beide Substanzen in ihrer Wirkung, hinsichtlich der Serum-Harnstoff-N-Konzentration dagegen war ein deutlicher Antagonismus zu beob-

achten. Die Isoproterenol-induzierten Myokard-Nekrosen konnten durch Pindolol vollständig verhindert werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. BOTTING, R.M., J.B. FARMER, M.F. LOCKETT:
The effect of subcutaneous Adrenaline and Isoprenaline on the excretion of electrolyts by rats.
Arch. int. Physiol. 69, 203 - 212, 1961

2. BROSS, W., A. KUSTRZYCKI, B. OLEJAK, T. BROSS, R. KOLTOWSKI, M. MASIAK:
Untersuchungen über den Einfluß eines neuen Betarezeptorenblockers auf die Hämodynamik.
Med. Klinik 67, 373 - 381, 1972

3. COHN, CLARENCE, LA VERNE WEBB, DOROTHY JOSEPH:
Diurnal rhythms in urinary electrolyte excretions by the rat: influence of feeding habits.
Life sciences 9, 803 - 809, 1970

4. DEGENRING, F.H.:
Der Einfluß von Visken^{R} (LB 46) auf die Dynamik des linken Ventrikels.
Herz/Kreisl. 3, 406 - 410, 1971

5. FLECKENSTEIN, A., H. KAMMERMEIER, H.J. DÖRING, H.J.FREUND:
Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatatoren mit gleichzeitig Sauerstoff einsparenden Myokardeffekten, Prenylamin und Iproveratril.
Zeitschr. f. Kreislauf. 56, 1967
I. Teil: 716 - 744
II. Teil: 839 - 857

6. FLECKENSTEIN, A., H.J. DÖRING, H. KAMMERMEIER:
Einfluß von ß-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser.
Klin. Wochenschr. 46, 343 - 351, 1968

7. FLECKENSTEIN, A.:
Myokardstoffwechsel und Nekrose.
aus: Herzinfarkt und Schock, VI. Symposion in Freibg. i. Br. am 8. u. 9. Nov. 1968 d. Deutsch. Ges. f. Fortschr. auf d. Gebiet d. Inn. Medizin, Hrsg. L. Heilmeyer, H.J. Holtmeier, Thieme-Verlag 1969

8. FLECKENSTEIN, A.:
Pharmakologische Entlastung des Myokardstoffwechsels bei Koronarsklerose.
Therapiewoche 20, 321 - 329, 1970

9. FLECKENSTEIN, A.:
Neuere Ergebnisse zur Physiologie, Pharmakologie und Pathologie der elektromechanischen Kopplungsprozesse im Warmblütermyokard.
aus: Vorträge d. Erlanger Physiologentagung 1970, Hrsg. W.D. Keidel u. K.-H. Plattig, Springer-Verlag 1971

10. FÜLLGRAFF, G., O. HEIDENREICH, K. HEINTZE, H. OSSWALD:
Die Wirkung von α - und ß-Sympathomimetika und Sympatholytika auf die renale Exkretion u. Resorption von Flüssigkeit und Elektrolyten in Ausscheidungs- u. Mikropunktionsversuchen an Ratten.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 262, 295 - 308, 1969

11. GRÜN, G., K.Y. BYON, R. KAUFMANN, A. FLECKENSTEIN:
Differenzierung zwischen den ß-adrenolytischen und Ca^{++}-antagonistischen Wirkungskomponenten von ß-Rezeptorenblockern am Myokard und an glatter Muskulatur unter besonderer Berücksichtigung von Trasicor.
Ärztl. Forschg. 26, 369 - 378, 1972

12. HAMMERL, H., CHR. KRÄNZL, G. NEBOSIS, O. PICHLER, M. STUDLER:
Stoffwechseluntersuchungen und therapeutische Erfahrungen mit dem ß-Rezeptorenblocker 4-(2-Hydroxy-3-isopropyl-amino-propoxy)-indol (LB 46)
Arzneim.-Forschg. (Drug. Res.) 22, 1055 - 1061, 1972

13. HECK, K.J., W. HAAS, E. LANG:
Untersuchungen zur Arbeitstoleranz Koronarkranker unter dem Einfluß der Beta-Sympathikolyse.
Med. Klinik 67, 291 - 297, 1972

14. HEIDENREICH, O., H. LAAFF, G. FÜLLGRAFF, E. BALS-HÜLSEMANN:
Die Wirkungen von Orciprenalin, Isoprenalin und Propranolol auf die Nierenfunktion des Hundes.
Naunyn-Schmiedebergs-Arch. Pharmak. exp. Path. 255, 23 - 24, 1966

15. HEIDLAND, A., A. RÖCKEL, R. MAIDHOF u. H. HENNEMANN:
Divergenz der renalen Natrium- und Magnesium-exkretion nach Trometamol (Trispuffer), Amilorid-Cl, Azetazolamid und Parathormon - ein Effekt der Harnalkalisierung?
Klin. Wschr. 48, 371 - 374, 1970

16. HEIDLAND, A., A. RÖCKEL; R. MAIDHOF, K. KLÜTSCH und H. HENNEMANN:
Renaler Magnesiumtransport bei chronischer Niereninsuffizienz.

17. JEKAT, F.K. und W. PABST:
Vergleich zwischen der Stickstoffbilanzierung beim Menschen und bei der Laboratoriumsratte.
Z. ges. exp. Med. 150, 70 - 75, 1969

18. JUNGLAS, R.:
Der Einfluß fortgesetzter ß-Rezeptorenhemmung auf Blutdruck, Nierenhämodynamik, Wasser-, Elektrolyt- und Harnstoffausscheidung.
Inaugural-Dissertation, Würzburg 1973

19. KAFFARNIK, H., A. WARNING:
Beta-Sympathikolytika-Therapie bei funktionellen kardiovaskulären Syndromen.
Fortschr. d. Med. 14, 635 - 638, 1973

20. KALTENBACH, M., N. GULDNER:
Zur Behandlung der Koronarinsuffizienz mit ß-Sympathikolytika.
aus: "Die therapeutische Anwendung ß-sympathikolytischer Stoffe", 4. Rothenburger Gespräch 1971, Hrsg. Prof. Dr. H. J. Dengler, Schattauer Verlag 1972

21. KÖHLER, M.:
Pharmakologische Wirkung einer beta-rezeptorenblockierenden Substanz (LB 46) auf die Hämodynamik.
Zeitschr. f. Kreislaufforsch. 59, 708 - 719, 1970

22. LANG, E., W. HAAS, J. HECK:
Zur klinischen Pharmakologie der Beta-Sympathikolyse.
Med. Klinik 65, 2206 - 2211, 1970

23. LANG, E., K.J. HECK:
Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Propranolol und Pindolol.
aus: "Die therapeutische Anwendung ß-sympathikolytischer Stoffe", 4. Rothenburger Gespräch 1971, Hrsg. Prof. Dr. H.J. Dengler, Schattauer Verlag 1972

24. LEDER, O., H.J. DÖRING, A. REINDELL, A. FLECKENSTEIN:
Schutzeffekt organischer Ca^{++}-Antagonisten (Iproveratril, D 600, Prenylamin) gegenüber Isoproterenol-induzierten Myokardnekrosen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 312/R9 (1969)

25. LEES, P. and M. F. LOCKETT:
A study of beta-adrenergic receptors in rat kidneys.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 20, 135 - 138, 1963

26. LEES, P. and M. F. LOCKETT:
Some actions of isoprenaline and orciprenaline on perfused cat kidneys.
Brit. J. Pharmacol. 25, 152 - 157, 1965

27. LIEBAU, H., V. JAROSCH, W. SCHWEDER:
Untersuchungen zum antihypertensiven Effekt von ß-Blockern.
Verh. d. Deutsch. Ges. f. Inn. Med. 80, 1974

28. LISCH, H.J., S. SAILER, F. SANDHOFER, H. BRAUNSTEINER:
Die Beeinflussung der Insulinwirkung durch DL-4(-2-Hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-indol (Visken, LB 46) bei Normalpersonen und Diabetikern.
Schweiz. med. Wschr. 102, 510 - 514, 1972

29. MEURER, K.A., H.M. DIETER, D. SCHMID, H.J. SCHMIDT, W. KAUFMANN:
Die ß-adrenergen Rezeptoren als Vermittler der Reninfreisetzung.
Deutsche med. Wschr. 96, 749 - 751, 1971

30. MICHELAKIS, A.M., R.G. McALLSITER:
The Effect of Chronic Adrenergic Receptor Blockade on Plasma Renin Acitivity in Man.
J. Clin. Endocr. 34, 386 - 394, 1972

31. MÖHRING, J. and B. MÖHRING:
Reevaluation of DOCA escape phenomenon.
Am. J. Physiol. 223, 1237 - 1245, 1972

32. MÖHRING, J. and B. MÖHRING:
Evaluation of sodium and potassium balance in rats.
J. Appl. Physiol. 33, 688 - 692, 1972

33. RONA, G., C.J. CHAPPEL, T. BALAZS, R. GAUDRY:
An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat.
A. M. A. Archives of Pathology 67, 443 - 455, 1959

34. ROSENKRANZ, E.:
Sympathikotone Fehlregulation und ihre Behandlung durch ß-Sympathikolytika.
aus: "Die therapeutische Anwendung ß-sympathikolytischer Stoffe", 4. Rothenburger Gespräch 1971, Hrsg. Prof. Dr. H.J. Dengler, Schattauer Verlag 1972

35. SAAMELI, K.:
Untersuchungen mit ß-Rezeptoren-Blockern am isolierten Meerschweinchenvorhof.
Helv. physiol. Acta 25, 221 (1967)

36. SAAMELI, K.:
Die pharmakologische Charakterisierung ß-sympathikolytischer Substanzen.
aus: "Die therapeutische Anwendung ß-sympathikolytischer Stoffe", 4. Rothenburger Gespräch 1971, Hrsg. Prof. Dr. H.J. Dengler, Schattauer Verlag 1972

37. SCHIRMEISTER, J., M. DECOT, W. HALLAUER, H. WILLMANN:
ß-Rezeptoren und renale Hämodynamik des Menschen.
Arzneimittelforsch. 16, 847 - 850, 1966

38. SCHRIER, R.W., R. LIEBERMANN, R.C. UFFERMANN:
Mechanism of Antidiuretic Effect of Beta Adrenergic Stimulation.
J. Clin. Invest. 51, 97 - 111, 1972

39. SEALEY, J.E., J. CLARK, M.B. BULL, J.H. LARAGH:
Potassium Balance and the Control of Renin Secretion.
J. Clin. Invest. 49, 2119 - 2127, 1970

40. STERZ, H.:
Klinische Untersuchungen mit einem neuen Beta-rezeptorenblocker aus der Indolreihe (LB 46).
Wiener klin. Wschr. 82, 894 - 899, 1970

41. ULLRICH, K.J.:
Niere
in: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie,
Hrsg. W.D. Keidel, Thieme Verlag 1973

42. VOSTÁL, J., O. KÜCHEL, V. PACOVXCÝ:
Tubuläre Sekretion von Magnesium beim Menschen.
Klin. Wschr. 41, 537 - 540, 1963

43. WEBER, MICHAEL A., G. S. STOKES, J.M. GAIN:
Comparison of the Effects on Renin Release of Beta Adrenergic Antagonists with Differing Properties.
J. Clin. Inves. 54, 1413 - 1419, 1974

44. WERNING, C.:
Blutdrucksenkung und Reninsuppression durch Betarezeptorenblockade mit Visken bei Patienten mit Grenzwerthypertonie.
Med. Klinik 68, 1559 - 1563, 1973

45. WERNING, C.:
Visken-Therapie bei Grenzwert-Hypertonie.
Fortschr. d. Medizin 93, 241 - 243, 1975

46. WINER, N., D.S. CHOKSHI, A.D. FREEDMAN:
Adrenergic Receptor Mediation of Renin Secretion.
J. Clin. Endocr. 29, 1168 - 1175, 1969

47. SANDLER, H., DODGE, H.T., MURAUGH, H.:
Americ. Heart J. 62, 643 (1961)
zitiert nach Schirmeister (37)

48. SOBOLLA, G.:
Alpha- und Beta-Rezeptoren-wirksame Therapie.
Fortschr. Med. 92. Jahrg. (1974), Nr. 11 S. 461 - 466
Hinweise zur ß-Sympathikolytika-Therapie S. 468 - 469

Herrn Professor Dr.med. A. Heidland danke ich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung und Leitung bei der Bearbeitung.

Herrn Professor Dr.med. H.A. Kühn, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg, danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dozent Dr. Romen, Pathologisches Institut der Universität Würzburg, danke ich für die Durchführung der histologischen Untersuchungen.

Herrn W. Römmelt danke ich für die fachkundige Beratung bei der Durchführung der chemischen Analysen.

Lebenslauf

Am 8. Oktober 1948 wurde ich als dritte Tochter des Müllers und Landwirts Folkert Bruns und seiner Ehefrau Foline geb. Franzen in Poghausen/Kr. Leer (Ostfriesland) geboren.

Von Ostern 1955 bis Ostern 1964 besuchte ich die Volksschulen in Poghausen und Ockenhausen, danach die Zweijährige Handelsschule in Leer und von 1966 bis 1968 die Frauenoberschule in Leer. Es folgte am 23.6.1969 die Ergänzungsprüfung für Absolventinnen der Frauenoberschule, wodurch ich das Zeugnis der Reife erhielt.

Zum Wintersemester 1969/70 begann ich an der Christian-Albrechts-Universität Kiel das Medizinstudium. Ab 7. Semester studierte ich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und legte dort am 1.8.1975 das medizinische Staatsexamen ab.

Als Medizinalassistentin war ich wie folgt tätig:
vom 1.1.1976 bis 30.4.1976 auf der inneren Abteilung im Dominikus-Krankenhaus Düsseldorf; vom 1.5.1976 bis 30.9.1976 auf der chirurgischen Abteilung desselben Hauses; vom 1.11.1976 bis 31.1.1977 auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Robert-Bosch-Krankenhauses in Stuttgart, wo ich bis Ende April 1977 als Gastärztin tätig blieb.

Zuletzt arbeitete ich vom 1.7.1977 bis 31.12.1977 als Assistentin in der Praxis meines Mannes, Dr.med. Friedwart Husemann, in Gräfelfing.

Ineke Husemann
geb. Bruns

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80